

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968

1969

THÈSE

N°

46

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

NAZARIAN, Grégoire

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 27 Avril 1938, à Alexandrie (Egypte)

Présentée et soutenue publiquement le

1969

A PROPOS D'UN CAS
D'INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE SPONTANÉE ET CURABLE
AU COURS D'UNE MALADIE DE KAHLER.

Président : Mr. H. PEQUIGNOT, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

Paris (6°)

1968

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968

N°

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

NAZARIAN, Grégoire

Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 27 Avril 1938, à Alexandrie (Egypte)

Présentée et soutenue publiquement le



**A PROPOS D'UN CAS
D'INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE SPONTANÉE ET CURABLE
AU COURS D'UNE MALADIE DE KAHLER.**

Président : Mr. H. PEQUIGNOT, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren
Paris (6^e)

1968

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

MAZARIAN Grégoire

Étudiant à l'École de Médecine de Paris

Né le 27 Avril 1937 à Alençon (France)

Présentée et soutenue publiquement le



A PROPOS D'UN CAS

D'INSUFFISANCE RENALE AIGUE SPONTANÉE ET CURABLE

AU COURS D'UNE MALADIE DE KALLER.

Président : M. H. BOUQUET, Professeur

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Quincampoix

Paris (6^e)

1968

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.),
BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.),
CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), COSTE (F.), DEBRE
(R.), DECHAUME (M.), GALLIARD (H.), GAUDARD d'ALLAIN-
NES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.),
HEUYER (G.), LACOMME (M.), LAMY (M.), LAROCHE (G.),
LELONG (M.), LEVY (Melle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN
(C.), MADURO (R.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD
(R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-
RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU
(J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON
(L.), TURPIN (R.), VERNE (J.).

DOYEN Georges BROUET

1er ASSESSEUR.....Daniel BARGETON

2me ASSESSEUR Jean GOSSET

PROFESSEURS :

A. - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
- à titre personnel	CABROL (Ch.)
-	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
- à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
-	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
-	DESGREZ (P.)
-	POLONOVSKI (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
- à titre personnel	CARTIER (P.)
-	DREYFUS (J.-Cl.)

MM.

Biologie médicale, à titre personnel	BOURLIERE (F.)
- - - - -	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- - - - -	DJOURNO (A.)
- - - - -	DOGNON (A.)
- à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
- - - - -	GOUGEROT (L.)
- - - - -	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
- - - - -	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
- à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
- à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
- à titre personnel	LOEPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
- - - - -	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
- - - - -	MALMEJAC (J.)
- - - - -	PARROT (J.)
- à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1° - MEDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
- - - - -	BRICAIRE (H.)

MM.

Pathologie médicale.....	CORNET (A.)
- -	HOUSSET (E.)
- -	LAROCHE (Cl.)
- à titre personnel.....	AZERAD (E.)
- - -	BOUR (H.)
- - -	BROCARD (H.)
- - -	CAROLI (J.)
- - -	FACQUET (J.)
- - -	LAMBLING (A.)
- - -	LAUNAY (Cl.)
- - -	PAYET (M.)
- - -	PERRAULT (M.)
- - -	SIGUIER (F.)
- - -	WORMS (R.)
- - -	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutiques générales.....	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée.....	MARCHE (J.)

CHAIRES de CLINIQUES :

Clinique cardiologique (Boucicaut).....	LENEGRE (J.)
- - (Broussais).....	SOULIE (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis).....	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis).....	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié).....	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard).....	MOLLARET (P.)
- à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne).....	DELAY (J.)
- à titre personnel (neuro- psychiatrie).....	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière).....	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière).....	GARCIN (R.)
- à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infan- tile (Salpêtrière).....	MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais).....	BERNARD (J.)

Clinique des maladies du sang	
à titre personnel (hématol.)	ANDRÉ (R.)
-	BOUSSER (J.)
-	DREYFUS (B.)
(Bicêtre	DEPARIS (M.)
(Broussais	MILLIEZ (P.)
(Cochin	PEQUIGNOT (H.)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Cliniques médicales (Pitié	DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
(	CONTE (M.)
(	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique	
(Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale	
(Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique et séméiologie médicales	
(Antoine-Chentin)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
- (Pitié)	RAMBERT (P.)
- (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climato-	
logie (Bichat)	DÉBRAY (Ch.)
- à titre personnel	GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète	
sucré et des maladies métaboliques	
(Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
- à titre personnel	RICHET (G.)
-	CROSNIER (J.)
Clinique de génétique médicale	
(Enfants-Malades)	ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants	
(Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de	
pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISAUD (H.)
- à titre personnel	LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puéricul-	
ture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Hygiène et clinique de la première	
enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
- à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)

MM.

Clinique de pneumo-phtisiologie	
(Laënnec)	BROUET (G.)
- à titre personnel	KREIS (B.)
- - -	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
-	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
- à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
- - -	TUBIANA (M.)
- - -	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale	
et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2°- CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
- - -	KUSS (R.)
- - -	N...
- à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

CHAIRES de CLINIQUES :

Clinique carcinologique	
(Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale	
(Necker)	REDON (H.)
- à titre personnel	BREHANT (J.)
	(Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	(- BAUMANN (J.)
	(Cochin LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales	(Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	(Saint-Antoine GOSSET (J.)
	(Salpêtrière SICARD (A.)
	(Tenon OLIVIER (Cl.)

MM.

Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
- - (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
- - (Foch)	PADOVANI (P.)
- - (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopé- dique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
- à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laënnec)	MATHEY (J.)
- à titre personnel	GAUDARD D'ALLAINES (Cl.de)
Clinique chirurgicale et gynécologi- que (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
- (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologi- que (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
- à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BREGAT (P.)
- (Hôtel-Dieu)	OFFRET G.
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
- (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)

MM.

	(CARTIER (P.)
Biochimie médicale	(GONNARD (P.)
	(NORDMANN (J.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
	(BESSIS (M.)
Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G.)
	(BLANCHER (G.)
Hygiène	(CORRE-HURST (Mme L.)
	(DECCAL (P.)
Médecine légale	(HADENGUE (A.)
	(FOURNIER (E.)
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
	(COURSAGET (J.)
Physique médicale	(GREMY (F.)
	(PELLERIN (P.)
	(DURAND (J.)
Physiologie	(GIRARD (Fr.)
	(HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. - PROFESSEURS DÉTACHÉS
DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

MM.

Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.
-------------------------------	------------------------

E. - PROFESSEURS ASSOCIÉS

MM.

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiolo- gie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J.)

Conseiller administratif Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la)

Bibliothèque,)

Conservateur du Musée)

d'Histoire de la Médecine)

M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs)

Mme FORGET (F.),

) Mlles DUMAITRE (F.),

) LAURENT (H.),

) LE NOIR (G.)

Bibliothécaires)

Mme CONTET (J.),

(Mlles DUROZAY (M.-F.),

(ROBERGE (D.),

(LE QUANG LINH (G.),

(REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent
être considérées comme propres à leurs auteurs et
qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni
improbation.

A U X M I E N S

A Monsieur le Professeur H. PEQUIGNOT

Et à tous ceux qui m'ont appris mon métier,
et plus particulièrement

Pr. J.M. COLDEFY (Hôpital Cochin)

Pr. P. ABOULKER (Hôpital Cochin)

Pr. H. REDON (Hôpital Necker)

Pr. G. ALBOT (Hôpital de l'Hôtel-Dieu)

Pr. J. HUGUIER (Hôpital Broca)

Pr. C. LAROCHE (Hôpital Cochin)

Pr. J. VIALATTE (Hôpital des Enfants-Malades)

Dr. M. SEGUIN (Hôpital de Mantes)

Dr. D. HAMEL (Hôpital de Mantes)

A PROPOS D'UN CAS
D'INSUFFISANCE RENALE AIGÜE SPONTANÉE ET CURABLE
AU COURS D'UNE MALADIE DE KAHLER

INTRODUCTION

L'occasion du présent travail est de rapporter l'observation d'un cas d'insuffisance rénale aiguë spontanée, chez une malade atteinte de myélome multiple, traitée avec succès par la dialyse péritonéale, avec à ce jour un recul de dix mois, dans le service de notre maître le Professeur PEQUIGNOT, à l'Hôpital Cochin (Paris).

Etant donné la rareté d'une telle guérison (Nous n'en avons relevé que sept cas dans la littérature médicale internationale.), il nous a paru utile de regrouper à la suite les deux observations d'insuffisance rénale aiguë spontanée régressive, publiées par WARTER et coll., BRYAN et HEALY, que nous rapportons in extenso, et les cinq observations d'anurie régressive après urographie publiées par :

- FUNCK-BRENTANO,
- CAUCHIE,
- BROWN et BATTLE (2 cas),
- MYRRHE et coll.,

que nous résumerons.

Nous envisagerons ensuite les différentes explications qu'on peut évoquer pour expliquer cet accident, en examinant les données anatomo-pathologiques et étiologiques et leurs incidences thérapeutiques tant sur le plan curatif que préventif.

Nous voudrions dire, d'ores et déjà, à ce propos :

- que devant l'inexistence de critères pronos-

tiques sûrs, l'incertitude de la pathogénie, les similitudes anatomiques entre rein myélomateux des insuffisances aiguës et chroniques, il n'est d'aurie "terminale" que dans la mesure où un tel accident n'a pas répondu à un traitement actif énergétique à mettre en oeuvre dans tous les cas ;

- qu'il semble bien enfin que l'hydratation et l'alcalinisation soient d'une réelle efficacité dans la prévention des complications rénales du myélome.

O B S E R V A T I O N

Madame VIL... Eugénie, âgée de 64 ans, est hospitalisée le 21 Janvier 1968 dans le Service du Professeur PEQUIGNOT, à l'Hôpital Cochin.

Son médecin traitant, le Dr. Gérard GUITTA, que nous remercions pour sa confiance, écrit :

"Madame VIL... a présenté, à la fin de la semaine dernière (vers le 12-1), un épisode grippal avec température à 40°, toux, courbatures ; à la suite, s'est développé un syndrome neurologique : tremblements, difficulté à la parole, ataxie, amnésie partielle, accompagné d'une très grande fatigue. Je vous la confie donc pour bilan neurologique ...".

L'interne de garde, qui la reçoit ce dimanche 21-1, écrit :

"A l'examen, la malade est consciente, ne parle pas spontanément, répond avec retard aux questions ou ne semble pas comprendre. Les réflexes ostéo-tendineux sont extrêmement vifs, diffusés, polycinétiques, avec clonus du pied. Il existe un signe de Babinski à droite et peut-être aussi à gauche. Pas de diminution de la force musculaire segmentaire, pas de troubles de la coordination. L'impression est celle d'une atteinte diffuse du cortex.

"Poumons : Submatité de la base droite. Bruits du coeur normaux. Abdomen normal, pas d'hépatomégalie. Bouquet d'herpès naso-labial.

"Tension artérielle : 20/8. Température : 37°"

Le lendemain matin, lundi, la malade est à nouveau examinée dans le service. D'emblée, on note une obnubilation, une lenteur et surtout une désorientation temporo-spatiale. Dans ce tableau de confusion mentale, l'examen neurologique, difficile, confirme les résultats de la veille.

Le reste de l'examen ne relève rien sur le plan thoracique (la matité de la base droite n'est pas retrouvée), rien sur le plan abdominal (pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie), mais, par contre, trois types de lésions tégumentaires : prurit des membres supérieurs (surtout au niveau des doigts) avec lésions de grattage, éruption maculeuse prurigineuse faite de macules surélevées d'un demi-centimètre de diamètre, au niveau des genoux, des cuisses, des fesses et de la face postérieure des avant-bras, enfin l'herpès déjà signalé. L'éruption est imputée à la pénicillinothérapie instituée et elle disparaîtra à sa suppression.

Les examens biologiques ont été pratiqués entre temps, mais, par une regrettable erreur de transmission, l'azotémie a été omise par le pharmacien et ce n'est que le lendemain matin, le 22-1-1968, qu'elle vient coiffer les examens suivants, déjà évocateurs d'une atteinte rénale avec acidose :

- Urée : 5,20 g o/oo
- Ionogramme : Sodium : 129 mEq o/oo
Chlore : 98,5 mEq o/oo
Potassium : 5,90 mEq o/oo (6,5 mEq le lendemain)
- pH veineux : 7,28
- Hématocrite : 27 %
Glycémie : 1,10 g o/oo
Prothrombine : 46 %
- Hématies : 2.300.000
Leucocytes : 20.400, avec 92 % de polynucléaires neutrophiles.
- Protéinurie : 2 +

-- Ponction lombaire :

hyperprotidorrachie (0,85 g o/oo)
dissociée (5 éléments / mm³)
cultures stériles

Cette hyperazotémie s'accompagne donc d'une acidose métabolique avec hyponatrémie et hyperkaliémie.

Il existe, ce jour, une diurèse non négligeable (400 ml / 24 h.) avec une concentration uréique de 4 g / 24 h.

La relativement bonne tolérance clinique de l'hyperazotémie, l'anémie suggèrent l'existence d'une néphropathie chronique, sur laquelle a pu se greffer un épisode aigu. Il n'est pas question de faire, dans ces conditions, un diagnostic étiologique, et le Dr. CHRISTOFOROV commence une dialyse péritonéale pour parer au plus pressé. On pense, en effet, que la lettre du médecin traitant élimine une affection de longue évolution. Dans l'ignorance où l'on se trouve de l'étiologie, et partant du pronostic, il faut donner sa chance de guérison à la malade, et se donner une chance dans l'intervalle de préciser le diagnostic étiologique.

De fait, dès le 23-1-1968, l'état clinique s'améliore, la diurèse atteint 2.000 ml par 24 h., l'azotémie tombe à 3 g o/oo, la kaliémie à 4,77 mEq o/oo ; l'élimination uréique est de 26 g / 24 h.

Le diagnostic étiologique est fait en même temps sur le taux élevé de la protidémie : 112 g o/oo (la calcémie est de 93 mg o/oo), l'existence d'hématies en rouleaux, la vitesse de sédimentation de 128 mm à la première heure, 154 mm à la deuxième heure, qui rendent une maladie de Kahler plus que probable. La certitude est apportée par la ponction sternale qui, au sein d'une moelle très riche, montre un total de 34,2 % de plasmocytes dont 13,8 % à type de plasmoblastes et 4,8 % en mitoses.

L'étude électrophorétique de la protéine anormale donne les résultats suivants :

- Dans le plasma :

. à l'électrophorèse sur papier :

albumine : 33,2 %	Rapport A/G : 0,50
globulines : alpha-1 : 4,6 %	
alpha-2 : 6,2 %	
bêta : 8,3 %	
gamma : 47,7 % en un pic homogène	
très élevé.	

. à l'immuno-électrophorèse, elle est localisée au milieu de l'arc IgG ; les fractions IgA et IgM ont disparu. La réaction de Sia est positive.

- Dans le liquide de dialyse, pour un taux de protides de 1 g o/oo, on a :

albumine : 31,4 %	Rapport A/G : 0,51
globulines : alpha-1 : 8,6 %	
alpha-2 : 5,3 %	
bêta : 9,2 %	
gamma : 45,5 %	

- Dans les urines, pour une protidurie de 1,60 g / 24 h., traces d'albumine et importante fraction gamma.

(Sachant qu'on a passé un minimum de 30 litres de liquide de dialyse par jour, on calculera aisément que l'élimination ainsi réalisée de la seule globuline gamma représente environ 15 g / 24 h.).

L'examen radiologique du squelette complet ne montre aucune anomalie particulière.

On a pratiqué, en outre, une étude de la crase sanguine, normale en dehors d'une légère baisse de la proconvertine : 46 % (normale : 60-100 %). La recherche d'agglutinines est négative. L'étude isotopique de la masse sanguine montre, pour une masse

totale de 3,5 litres (N : 4 litres), 1,1 litre d'hématies (N : 1,5 litre), 2,4 litres de plasma (N : 2,5 litres), hématokrite : 34 %.

Sur le plan thérapeutique, la dialyse a été poursuivie jusqu'au 29-1-1968 (8 jours) ; l'antibiothérapie associée qui, après arrêt de la pénicilline, a consisté en hémisuccinate de chloramphénicol (2 g I.V.) et nystatine (6 comprimés), est rapidement venue à bout d'une infection urinaire à *Proteus*, due probablement à la sonde à demeure ; plusieurs transfusions de concentrés globulaires ont du mal, par contre, à maintenir le taux des hématies au-dessus de 2.500.000. Pour le traitement étiologique, le choix s'est porté sur l'association : cyclophosphamide (Endoxan) : 200 mg par jour, intramusculaire ; propionate de testostérone (Stérandryl) : 100 mg par jour, intramusculaire, commencé dès le 27-1-1968.

Ce traitement à double visée a mené à l'évolution suivante. Dans l'immédiat, l'état neuro-psychique s'améliore en quelques jours et la malade, sortie de son obnubilation, signale qu'elle a eu une "pointe de congestion" avec grande asthénie et baisse de la diurèse début Octobre 1967, date à laquelle son état général était bon et où elle était même considérée comme obèse ; de plus, elle signale de violentes céphalées occipitales au début de l'accident actuel et dit n'avoir aucun antécédent particulier.

A l'arrêt de la dialyse, l'azotémie est à 1,50 g o/oo, avec un pH veineux de 7,40 (CO_2 total : 52 vol.), une kaliémie à 4,45 mEq o/oo. La diurèse se situe entre 1.000 et 1.500 ml, avec une concentration uréique de 7 à 8 g o/oo ; elle s'y maintient avec l'absorption de fortes quantités d'eau de Vichy.

L'état général s'améliore, la prise de poids est rapide. Néanmoins, l'anémie est tenace, mais la série blanche est peu touchée par le traitement.

Quand la malade quitte le service, le 8-3-1968, l'azotémie est à 0,50 g o/oo, la protidémie est de

86 g o/oo (Rapport A/G : 0,64) ; elle se sent en forme et a pris 5 kg entre le 11-2-1968 et le 8-3-1968. Elle pèse alors 59 kg. Elle ne se plaint toujours d'aucune douleur osseuse. On lui prescrit 100 mg d'Endoxan per os par jour et 250 mg de Stérandryl-retard intra-musculaire par semaine. On lui recommande surtout de boire au moins 2 litres d'eau par jour, de boire abondamment au coucher et de ne manger de la viande que deux fois par semaine.

La malade est revue régulièrement à la consultation et l'amélioration se précise ; nous noterons au passage quelques chiffres, puisqu'il n'y a plus aucun signe clinique :

- Le 15-3 : clearance à la créatinine : 41 ml/mn.
- Le 23-4 : urée : 0,45 g o/oo
protéinurie / 24 h : 2,25 g
protidémie : 91,5 g o/oo (fraction gamma : 37,5 %)
2.840.000 G.R. - 4.300 G.B.
V.S. : 20 mm/1ère heure
50 mm/2ème heure
- Le 29-6 : urée : 0,45 g o/oo
poids : 62 kg.200
- Le 23-7 : protidémie : 96 g o/oo (fraction gamma : 27,5 %)
- Le 6-9 : poids : 64 kg.300
- Le 18-10 : urée : 0,45 g o/oo
protidurie : 8 g / 24 h.
3.800.000 G.R. - 5.200 G.B.

Les prescriptions ont été les plus simples possibles, étant donné le psychisme un peu fruste de la malade, mais la surveillance est beaucoup plus facile qu'on ne l'aurait pensé a priori. La voix et la chevelure semblent les seules à avoir souffert des exigences de la thérapeutique, et bien peu encore.

DEUX AUTRES OBSERVATIONS D'INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE SPONTANÉE ET CURABLE

Avec un recul de dix mois, cette observation vient s'ajouter aux rares observations de survie enregistrées dans l'histoire des myélomateux chez qui survient une insuffisance rénale aiguë.

L'étude des cas de survie autant que des cas mortels laisse songeur quant aux concepts mêmes d'"oligurie aiguë", de "néphrite azotémique subaiguë", d'"anurie terminale", d'"anurie spontanée" ou d'"anurie induite par urographie intra-veineuse", et il est bien possible qu'on assiste ici à un phénomène de confusion de concepts d'âges différents, de ces cas plus fréquents peut-être qu'on ne le pense en médecine, où la survie d'un malade définit une terminologie, alors qu'une terminologie plus exacte pourrait conditionner cette survie...

Ainsi se trouve réalisé ce que certains nomment si justement "self-fulfilling prophecy", où l'énoncé d'un pronostic fatal se trouve si fâcheusement confirmé par une politique d'abandon.

Si nous nous permettons ici de rapporter in extenso les deux autres observations d'anurie spontanée, et en résumé les cinq observations d'anurie après urographie, ayant guéri, c'est pour constituer un véritable plaidoyer en faveur des myélomateux porteurs d'une néphropathie.

Si nous pensons pouvoir le faire, c'est sur-

tout en nous fondant sur deux arguments thérapeutiques : les longues survies que permet la chimiothérapie du myélome et l'efficacité de l'épuration extra-rénale quant aux risques et aux troubles engendrés par l'hyperazotémie et l'hyperkaliémie (sa forme simple et efficace de dialyse péritonéale étant à la portée de n'importe quel service hospitalier) et dont les résultats semblent parfaitement maintenus par la cure de diurèse.

Si nous commençons par l'observation de BRYAN et HEALY, qui est la dernière publiée, c'est qu'elle illustre à plus d'un titre ce qui précède et qu'elle est de plus le fruit de l'observation par HEALY de quatre cas mortels. Cependant, l'observation de WARTER et coll., qui suivra, se rapproche beaucoup plus de la nôtre, puisque, là, le diagnostic n'était pas connu et c'est la même attitude thérapeutique et le refus du "self-fulfilling prophecy" qui ont permis le succès.

OBSERVATION de BRYAN et HEALY

Un homme de 62 ans, immigré hollandais, mécanicien, pesant 76 kg.200 et bien portant jusqu'au 31-7-1965, fait à cette date une chute au cours de son travail, heurtant son dos et sa tête, avec perte de connaissance de courte durée.

A la suite, il présente des paresthésies dans les jambes et des douleurs dorso-lombaires d'intensité croissante, les mois suivants, et entraînant parfois des difficultés à la marche. De plus, il devient somnolent et perd 29 kg.

Il est admis, le 17-11-1965, à l'Hôpital Princess Alexandra à Sidney (Australie).

A l'examen clinique, l'amaigrissement est évident. On trouve un signe de Lasègue bilatéral à 50°,

mesures) : 31 ml/mn/1,73 m², avec azotémie à 0,58 g o/oo. Pas de protéinurie de Bence Jones.

Fin Mars : électrophorèse normale.

Pendant plusieurs mois, le malade va bien, n'a pas de douleurs, marche avec le cadre et se maintient à un poids normal. L'électrophorèse reste normale ; il n'y a pas de protéinurie ; l'azotémie est entre 0,30 et 0,50 g o/oo. Il reçoit 5 mg/24 h., 5 jours par semaine, une semaine sur deux, de Melphalan, ainsi que 5 g de bicarbonate de soude et 250 mg d'acétazolamide chaque soir, avec de grandes quantités de boissons. La leucocytose se maintient entre 5 et 11.000 par mm³, sauf pour une courte période où elle tombe à 1.500/mm³, mais remonte vite après suspension du Melphalan une semaine supplémentaire. V.S. entre 20 et 60 mm à la première heure. Hb entre 10 et 13 g o/oo.

Le 18-10-1966, le malade est réadmis pour des douleurs lombaires intenses, à hauteur de D9, aggravées par les mouvements du rachis, avec hyperesthésie en ceinture à ce niveau et douleur provoquée des épineuses de D9 et S2. Les radiographies montrent l'ostéolyse et le tassement de nombreuses vertèbres dorsales et lombaires, une ostéoporose diffuse de la voûte crânienne ; la radiographie pulmonaire est normale et les lésions costales recalcifiées. Dans les urines : traces inconstantes de protéinurie, mais pas de protéine de Bence Jones. Azotémie : 0,50 g o/oo. Electrophorèse normale. Hb : 9,3 g o/oo. Leucocytose : 2.800/mm³. V.S. : 90 mm à la 1ère heure.

Le 9me jour de l'hospitalisation, le malade meurt subitement, après s'être plaint d'une douleur thoracique.

L'autopsie pratiquée à la 22e heure montre :

- Reins pesant 110 et 150 g, de surface granuleuse, microscopiquement sensiblement normaux à part quelques cicatrices corticales et quelques glomérules

hyalinisés. Pas de cylindres protéiques dans les tubules.

- On retrouve une seule masse myélomateuse, siégeant dans le corps de D₉ et comprimant la moelle à ce niveau. Ailleurs dans le rachis, nombreuses cavités kystiques cerclées de fibrocartilage qu'on présume correspondre à des masses tumorales détruites.

- L'examen des lésions costales et médiastinales vues sur les radiographies ne montre pas de myélome.

- La cause du décès n'est pas établie, mais l'autorisation d'ouvrir le crâne n'ayant pas été accordée, une lésion intra-crânienne ne peut être exclue. Altérations minimales des coronaires. Pas de signes d'infarctus myocardique récent ou ancien. Poumons légèrement oedémateux. Pas de signes d'embolie pulmonaire ni d'aucune autre affection pulmonaire.

OBSERVATION de WARTER et coll. (Strasbourg)

Mais déjà en 1959, J. WARTER et coll. avaient publié une non moins belle observation. On n'a malheureusement pas de précisions sur l'évolution ultérieure et le traitement étiologique de la maladie.

Monsieur F... Charles, 58 ans, contremaître, entre dans le service de Clinique chirurgicale A, le 15-4-1957, pour une cure d'hémorroïdes prolabées. On note, à cette occasion, une T.A. de 16/8 et une azotémie à 0,28 g o/oo. Avant tout traitement chirurgical, apparaît, le 18-4, une oligurie qui s'accroît bientôt : 100 ml le 18, 0 ml le 19, 380 ml le 20, 200 ml le 21.

En même temps, la conscience s'obnubilait, le

mesures) : 31 ml/mn/1,73 m², avec azotémie à 0,58 g o/oo. Pas de protéinurie de Bence Jones.

Fin Mars : électrophorèse normale.

Pendant plusieurs mois, le malade va bien, n'a pas de douleurs, marche avec le cadre et se maintient à un poids normal. L'électrophorèse reste normale ; il n'y a pas de protéinurie ; l'azotémie est entre 0,30 et 0,50 g o/oo. Il reçoit 5 mg/24 h., 5 jours par semaine, une semaine sur deux, de Melphalan, ainsi que 5 g de bicarbonate de soude et 250 mg d'acétazolamide chaque soir, avec de grandes quantités de boissons. La leucocytose se maintient entre 5 et 11.000 par mm³, sauf pour une courte période où elle tombe à 1.500/mm³, mais remonte vite après suspension du Melphalan une semaine supplémentaire. V.S. entre 20 et 60 mm à la première heure. Hb entre 10 et 13 g o/oo.

Le 18-10-1966, le malade est réadmis pour des douleurs lombaires intenses, à hauteur de D9, aggravées par les mouvements du rachis, avec hyperesthésie en ceinture à ce niveau et douleur provoquée des épineuses de D9 et S2. Les radiographies montrent l'ostéolyse et le tassement de nombreuses vertèbres dorsales et lombaires, une ostéoporose diffuse de la voûte crânienne ; la radiographie pulmonaire est normale et les lésions costales recalcifiées. Dans les urines : traces inconstantes de protéinurie, mais pas de protéine de Bence Jones. Azotémie : 0,50 g o/oo. Electrophorèse normale. Hb : 9,3 g o/oo. Leucocytose : 2.800/mm³. V.S. : 90 mm à la 1ère heure.

Le 9me jour de l'hospitalisation, le malade meurt subitement, après s'être plaint d'une douleur thoracique.

L'autopsie pratiquée à la 22e heure montre :

- Reins pesant 110 et 150 g, de surface granuleuse, microscopiquement sensiblement normaux à part quelques cicatrices corticales et quelques glomérules

hyalinisés. Pas de cylindres protéiques dans les tubules.

- On retrouve une seule masse myélomateuse, siégeant dans le corps de D₉ et comprimant la moelle à ce niveau. Ailleurs dans le rachis, nombreuses cavités kystiques cerclées de fibrocartilage qu'on présume correspondre à des masses tumorales détruites.

- L'examen des lésions costales et médiastinales vues sur les radiographies ne montre pas de myélome.

- La cause du décès n'est pas établie, mais l'autorisation d'ouvrir le crâne n'ayant pas été accordée, une lésion intra-crânienne ne peut être exclue. Altérations minimales des coronaires. Pas de signes d'infarctus myocardique récent ou ancien. Poumons légèrement oedémateux. Pas de signes d'embolie pulmonaire ni d'aucune autre affection pulmonaire.

OBSERVATION de WARTER et coll. (Strasbourg)

Mais déjà en 1959, J. WARTER et coll. avaient publié une non moins belle observation. On n'a malheureusement pas de précisions sur l'évolution ultérieure et le traitement étiologique de la maladie.

Monsieur F... Charles, 58 ans, contremaître, entre dans le service de Clinique chirurgicale A, le 15-4-1957, pour une cure d'hémorroïdes prolabées. On note, à cette occasion, une T.A. de 16/8 et une azotémie à 0,28 g o/oo. Avant tout traitement chirurgical, apparaît, le 18-4, une oligurie qui s'accroît bientôt : 100 ml le 18, 0 ml le 19, 380 ml le 20, 200 ml le 21.

En même temps, la conscience s'obnubile et, le

21-4, le malade est dans un état subcomateux. Le bilan humoral donne alors les résultats suivants :

- Sang : Urée 1,32 g o/oo - Chlore 3,28 g o/oo - Sodium 3 g o/oo - Potassium 1,80 g o/oo - Glycémie 1,33 g o/oo - Protéines 86 g o/oo - Albumine 35 g o/oo - Globulines 51 g o/oo.
- Urines : traces d'albumine - Urée 4 g o/oo - pH : 3 - Très nombreuses hématies et rares cylindres granuleux.

Devant l'importance des troubles de la conscience et la persistance de l'anurie, on met en oeuvre une dialyse péritonéale qui fonctionne du 20 au 24-4-1957. On passe en moyenne 30 litres de liquide de dialyse par jour. Le 21-4, on recueille par sondage 200 ml d'urine, le 22, 500 ml, et plus d'un litre les jours suivants. Le taux d'urée sanguine restant élevé (1 g) de même que la protidémie (89 g o/oo - Albumine 27,5 g - Globulines 61,5 g), l'excrétion uréique demeurant faible (1,65 g o/oo), le malade est transféré à la Clinique médicale A.

A l'admission, on est en présence d'un homme pâle, fatigué, amaigri. Il n'accuse aucune douleur spontanée. Le coeur, le système nerveux sont indemnes. Le foie, la rate, les ganglions ne sont pas hypertrophiés. Il existe, au niveau de la base thoracique droite, un foyer de condensation broncho-pneumonique.

Le bilan humoral indique une azotémie à 1,10 g o/oo, une hyperprotidémie de 94 g o/oo avec 29 g d'albumine et 65 g de globulines (A/G : 0,45) ; il existe une anémie marquée (Hb : 31 % ; G.R. : 1.850.000 ; G.B. : 4.100). On relève, dans la formule leucocytaire : 8 % d'éosinophiles, 2 % de basophiles, 3 % de myélocytes neutrophiles et 1 % de plasmocytes.

La diurèse est comprise entre 1 litre et 1,5 litre par jour, tandis qu'une protéinurie importante,

oscillant entre 2 et 10 g o/oo, est apparue, contrastant avec les faibles traces d'"albumine" notées antérieurement. Il existe dans le sédiment urinaire quelques hématies et leucocytes.

En raison de l'accélération considérable de la V.S. (115/157 - 169/170) et de l'hyperprotidémie, on suspecte le diagnostic de myélome multiple. Les radiographies du crâne, du bassin ne montrent pas d'images lacunaires typiques, mais une forte ostéoporose. L'électrophorèse des protéines urinaires indique que celles-ci sont constituées uniquement par des globulines migrantes comme des gamma-globulines (10,5 g o/oo). Quant à l'hyperprotidémie, elle est réalisée essentiellement aux dépens des bêta-gamma-globulines, comme le montre l'électrophorèse (protéines totales : 93,7 g - albumine : 36 g o/oo - globulines : alpha-1 10,7 g ; alpha-2 7 g - bêta-gamma 40 g - A/G : 0,61). La ponction sternale vient enfin confirmer le diagnostic en montrant une infiltration plasmocytaire intense de la moelle osseuse.

En résumé, chez cet homme de 58 ans, un épisode anurique, suivi d'une "gamma-globulinurie" massive, a été révélateur d'un myélome multiple, caractérisé par ailleurs par une hyperprotidémie avec hyperglobulinémie, une accélération considérable de la V.S. et enfin une infiltration plasmocytaire de la moelle.

Nous avons rapporté en détail ces deux observations parce qu'elles sont très complètes, qu'elles se rapprochent de notre observation et qu'elles semblent riches en enseignements.

CINQ OBSERVATIONS
D'INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE CURABLE
SECONDAIRE A UNE UROGRAPHIE INTRAVEINEUSE

Les cinq observations qui suivent sont des cas d'insuffisance rénale aiguë consécutive à une urographie. Leurs auteurs les rapportent brièvement et leurs seules déductions se limitent, en règle, à l'inopportunité de cet examen chez le myélomateux. Nous les résumerons donc, mais leur importance n'est pas moindre, car nous verrons plus loin les discussions et les expériences qu'elles ont entraînées et entraînent encore quant au mécanisme de l'insuffisance rénale aiguë. On penserait, a priori, qu'un accident brutal, succédant à un geste diagnostique précis, constitue une entité bien définie ; nous verrons qu'il n'en est pas toujours ainsi.

1/- La première observation de ce groupe est due à MYRRHE et coll. et date de 1956. La survie est de 7 mois.

Il s'agit d'un homme de 42 ans, porteur d'un ulcère gastrique, chez qui on découvre une protéinurie de 12 g o/oo. L'urée est à 0,36 g o/oo, avec une clearance de 65 ml/mn, la diurèse de 1 litre par 24 h. environ. L'urographie est pratiquée dans un but de diagnostic étiologique et donne de belles images, et dans des délais normaux, de cavités normales.

Dans les heures qui suivent, apparaît une oligurie d'abord à 50 ml, puis 350 ml par jour, pendant

5 jours, avec une azotémie à 1,35 g o/oo qui atteindra même 2,75 g o/oo, alors que la diurèse croît régulièrement, pour atteindre 1 litre au bout d'une quinzaine de jours.

Le traitement s'est résumé à l'équilibration des entrées d'eau en fonction de la diurèse et a abouti à une chute de l'azotémie à 1,03 g o/oo et une diurèse de 2,5 litres.

Le diagnostic de myélome avait été, entre temps, posé sur le médullogramme, les lésions osseuses et la protéinurie de Bence Jones. Il est recommandé au malade d'absorber de grandes quantités d'eau.

Lorsqu'il est réhospitalisé, six mois après l'accident, pour d'autres causes, l'azotémie est à 1,15 g o/oo et la diurèse abondante. Le décès survient quelques semaines plus tard, sans plus d'altération de la fonction rénale.

L'examen nécropsique des reins montre de nombreuses atrophies glomérulaires à différents stades, de nombreux tubules dilatés contenant des cylindres protéiques, un tissu interstitiel hypertrophié et infiltré de cellules lympho-plasmocytaires. Pas de substance amyloïde, mais cylindres pyronine + (ARN).

2/- Le deuxième cas est rapporté par FUNCK-BRENTANO en 1959 ; voici en quels termes :

"Un de nos malades, âgé de 52 ans, porteur depuis trois ans d'une protéinurie variant de 20 à 40 g par jour, subit une urographie prescrite à des fins d'investigation étiologique. Avant cet examen, l'urée était à 0,60 g o/oo ; la valeur fonctionnelle des reins était satisfaisante, comme l'atteste la qualité des images pyélo-calicielles obtenues cinq minutes après l'injection du produit de contraste.

"Dans les heures qui suivirent, se développa une anurie complète. Deux séances d'épuration extra-

rénales furent nécessaires avant que la situation ne se rétablisse.

"Au bout de deux mois, l'élimination urinaire s'effectuait dans des conditions normales. L'urée plasmatique était de 0,40 g o/oo."

3/- Le troisième cas est rapporté par CAUCHIE et coll., en Novembre 1961, en ces quelques mots :

"L'urographie a provoqué, chez un de nos malades, une oligurie transitoire avec hausse de l'urée de 0,60 à 1,93 g o/oo."

4/ et 5/- Les quatrième et cinquième observations sont de BROWN et BATTLE, publiées en 1964.

= L'une (cas N° 3) est celle d'un homme de 44 ans, chez qui est diagnostiqué, depuis Septembre 1948, un myélome multiple. Le 5 Avril 1948, l'urée est à 0,69 g o/oo, la densité urinaire de 1010 avec une protéinurie à 3+ ; une urographie est pratiquée, avec excrétion rapide mais images peu nettes. Le 18 Avril, une nouvelle urographie donne de très mauvais résultats. L'azotémie s'élève en une semaine à 1 g o/oo, mais retombe à 0,45 g o/oo en deux mois, sans traitement spécifique. Décédé le 14 Juillet 1949 (soit 16 mois plus tard) ; pas d'autopsie.

= L'autre (cas N° 4) est celle d'un homme de 63 ans, myélomateux connu, avec urée : 1,26 g o/oo, protéinurie : 3+, densité urinaire : 1006, chez qui on pratique, le 8-2-1964, une urographie avec compression abdominale qui donne des résultats médiocres. Deux jours plus tard, la clearance uréique est de 26 % à la 1ère heure, 17 % à la 2me heure. On laisse sortir le malade qui sera admis dans un autre hôpital où l'on pratique une pyélographie rétrograde. Peu après, s'installe une oligurie avec

une azotémie à 2 g o/oo qui, avec des perfusions glucosées et un régime hypoprotidique, retombera à 0,39 g o/oo à la reprise de la diurèse. Décédé deux mois plus tard de septicémie. L'autopsie montre des bouchons protéiques nombreux, avec réaction giganto-cellulaire et augmentation du tissu périglomérulaire.

COMMENTAIRES

Il nous faut maintenant essayer de tirer la leçon de ces survies, d'ébaucher une explication de cet accident rare, de le situer dans le cadre du myélome et des néphropathies, de voir ce qu'il a de commun avec l'insuffisance rénale chronique habituelle du myélomateux, d'en tirer enfin des déductions thérapeutiques tant sur le plan curatif que prophylactique.

ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE *****

Pour cela, voyons d'abord ce qu'apporte l'étude anatomo-pathologique.

Il n'a pas été pratiqué de ponction-biopsie rénale chez Madame VIL..., car, d'une part le risque hémorragique est élevé chez les myélomateux, d'autre part l'indication en paraissait plus théorique que pratique.

Le seul document de cet ordre, au cours d'un accident rénal aigu, que nous ayons trouvé, est celui de BRYAN et HEALY, déjà rapporté.

D'autres auteurs ont pratiqué la biopsie, mais en dehors d'accidents aigus : citons GRUNWALD et coll. (cinq cas), BOULET et coll. (huit cas). Le reste des documents est nécropsique et nous y retiendrons, d'une part les 61 cas de CAUCHIE (insuffisance chronique)

et les 11 cas regroupés par HEALY (insuffisance aiguë).

Ce qui frappe surtout, à l'étude de tous ces documents, c'est leur similitude quelle que soit leur origine. Il est, bien sûr, difficile d'affirmer, du fait du faible volume du matériel, la non-spécificité de certaines lésions à la biopsie, mais on les retrouve beaucoup plus rarement sur les pièces d'autopsie. Après avoir aussi éliminé des lésions qui tiennent à l'âge moyen élevé de ces malades, on retrouve de façon régulière les lésions suivantes :

- Macroscopiquement, en règle, les reins sont d'un poids au-dessus de la moyenne, chose étonnante chez des malades de cet âge. Le parenchyme est pâle à la coupe.

- Les glomérules sont parfois hyalinisés, la chambre glomérulaire est parfois dilatée et contient un précipité protéique ; mais ce sont là des lésions inconstantes et non systématisées, sauf en cas d'amyloïdose où les lésions glomérulaires rappellent celles de la glomérulo-sclérose diabétique ; mais si l'amyloïdose est fréquente dans le myélome, tous les auteurs reconnaissent sa rareté au niveau du rein, et de plus nous n'en avons retrouvé aucun cas dans les observations d'insuffisance rénale aiguë.

- Malgré la fréquence de l'hypercalcémie (aiguë ou faussement élevée dans ses chiffres du fait de l'hyperprotidémie habituelle), la néphrocalcinose est encore plus rare et n'est pas non plus retenue pour responsables d'accidents aigus nulle part. Il en est de même de la classique lithiase urique.

- En fait, les lésions de loin les plus fréquentes et les plus caractéristiques siègent au niveau des tubules et du tissu interstitiel.

La plus importante est le "cylindre myélomateux". Son appellation de "bouchon protéique" indi-

que bien la valeur pathogénique qu'on lui accorde. Ces cylindres protéiques sont denses et volumineux, très éosinophiles, obstruant complètement la lumière de certains tubes. Ils prennent des aspects divers: lamellaires ou en oursins, leurs bords sont nets et ont parfois une structure cristalline rhomboïdale ou en aiguilles. Ils sont localisés surtout au tube contourné distal, à l'anse de Henlé et aux tubes collecteurs.

A leur contact, l'épithélium tubulaire est aplati, atrophique, desquamé et rompu par endroits ; on y observe parfois des aspects régénératifs avec mitoses, plus souvent une réaction plasmodiale, à cellules géantes, que certains ont comparée à une réaction inflammatoire à corps étrangers.

Le grand sujet de discussion est l'abondance des cylindres myélomateux. CAUCHIE, à l'autopsie de malades ayant eu une néphropathie chronique, les trouve absents dans 13,7 % des cas et signale une obstruction totale dans 12 % des cas. Leur absence, ou plutôt leur rareté, est tenue pour exceptionnelle et discutable au cours des insuffisances aiguës, et des techniques de microdissection devraient être utilisées pour pouvoir les éliminer formellement. MYRRHE en trouve très peu dans un cas, HEALY aussi dans un cas (mais il y avait eu autolyse post-mortem) ; KILLMAN, dans son observation, décide qu'ils sont "insuffisants pour provoquer une obstruction".

Si la présence de "bouchons" est rare dans le tubule proximal, il faut cependant remarquer que l'épithélium y est souvent altéré avec, suivant les cas, dégénérescence oedémateuse, atrophie, présence de cristaux protéiques, dilatation. Nous insisterons sur ce point.

Au niveau du tissu interstitiel, deux lésions sont très fréquentes, quasi constantes dans les accidents aigus : la fibrose et l'infiltrat cellulaire.

La fibrose est diffuse, mais prédomine au

cortex ; fait intéressant, sa structure lâche donne une impression nette d'oedème.

L'infiltrat cellulaire est aussi la règle, de type inflammatoire, à cellules mononucléées (lymphocytes, plasmocytes, macrophages) ; il reste, en règle, discret, prenant rarement un type tumoral, mais toujours insuffisamment étendu pour entraîner une défaillance rénale. Notons enfin la présence, parfois au sein du tissu interstitiel, de cristaux protéiques.

Au total, on retrouve, au cours des insuffisances rénales aiguës, les mêmes aspects lésionnels que dans les néphropathies kahlériennes chroniques, dans leurs formes les plus habituelles.

La seule différence que nous pouvons y relever est d'ordre quantitatif et réside dans l'intensité et la netteté des lésions tubulo-interstitielles, à leur aspect caricatural peut-être au cours des accidents aigus.

Insistons, pour terminer, sur le caractère unique de l'observation de BRYAN et HEALY qui, à la biopsie, trouvent les mêmes lésions que les autres auteurs à l'autopsie (en particulier, une obstruction d'environ un tiers des tubules et une atteinte interstitielle typique), toutes lésions totalement disparues à la vérification anatomique, dix mois plus tard.

Nous tirerons de tout ce qui précède deux conclusions :

- D'abord, la valeur pronostique très limitée de la biopsie rénale au cours des insuffisances rénales aiguës du myélome.

- Ensuite et surtout, l'absence de lésions graves et irréversibles dans la grande majorité des

cas de néphropathies kahlériennes, quel que soit leur mode évolutif, à l'exception de l'amyloïdose et de cas très particuliers et très rares que nous verrons plus loin.

MECANISME DE L'INSUFFISANCE RENALE

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE ET BIOCHIMIQUE

Pour aborder le mécanisme de l'atteinte rénale, nous devons d'abord faire un rappel physiologique (sécrétion rénale des protéines) et un rappel biochimique (nature et signification des protéines de Bence Jones).

Chez l'homme normal, le filtrat glomérulaire contient de petites quantités de protéines sériques, évaluées par certains à 0,20 g o/oo. Lorsqu'on élève le taux des protides sériques ou de l'albumine, une protéinurie apparaît à partir d'un certain chiffre, montrant que ces substances se comportent comme des substances à seuil. Toutefois, le filtre glomérulaire se comporte comme une structure "poreuse" (PAPPENHEIMER), ne se laissant traverser que par des protéines de poids moléculaire inférieur à 68.000.

La filtration glomérulaire des protéines implique la réabsorption tubulaire des 30 à 40 g filtrés quotidiennement, la protéinurie physiologique étant minime (50 à 100 mg/24 h.).

L'étude des protéines marquées au bleu Evans situe cette réabsorption au niveau du tube contourné proximal. Nous ne savons rien de son mécanisme.

La protéine de Bence Jones est une globuline du groupe Y. Nos connaissances récentes sur les immunoglobulines les définissent comme des immunoglobulines incomplètes, faites uniquement de deux chaînes légères

de type kappa ou lambda, chaînes polypeptidiques dont on commence à entrevoir la séquence des amino-acides. Leur poids moléculaire est de 44.000. Il semble qu'il s'agit là des chaînes légères non incorporées aux chaînes lourdes des protéines myélomateuses. En effet, elles sont presque toujours du même type que les chaînes légères entrant dans la constitution des immunoglobulines lourdes sériques.

Les techniques d'immunofluorescence montrent qu'elles sont synthétisées par les plasmocytes, tantôt en un point différent des chaînes lourdes mais dans la même cellule, tantôt par des cellules distinctes. On ignore encore la façon dont elles quittent le plasmocyte.

Il s'agit, en fait, à la lumière des travaux les plus récents, non pas d'une synthèse aberrante et donc de structure anormale, mais bien d'une synthèse physiologique et de structure normale, mais en quantités importantes.

Synthétisées par les plasmocytes, ces protéines de Bence Jones sont transportées par le plasma jusqu'aux reins où elles sont sécrétées. La mise en évidence de cette protéinémie de Bence Jones est très difficile. SOLOMON la détecte chez 10 % de ses malades d'une série de 150. Sa mise en évidence dans les urines de 60 % des malades permet de penser qu'il faut des taux de synthèse très élevés pour qu'on puisse la détecter dans le plasma.

HYPOTHÈSE de REES et WAUGH

Le fait que, malgré ce taux sanguin minime, l'excrétion de ces protéines de Bence Jones soit rapide et très abondante, a suggéré à REES et WAUGH une théorie très intéressante.

Le poids moléculaire de 44.000 est trop proche des limites supérieures de filtration du glomérule

normal pour expliquer cette vitesse de passage dans les urines. Sachant que, chez le chien, l'excrétion de protéines de poids moléculaire de 22.000 est dix fois plus rapide que celle des protéines ayant un poids moléculaire de 44.000, il semble donc probable que ce sont des monomères de protéines de Bence Jones qui filtrent et se dimérisent dans le tubule, le taux de dimérisation étant fonction de la concentration et du type de la protéine.

Cette théorie très séduisante suppose cependant deux choses :

- D'abord, que soit définitivement éliminée l'hypothèse d'une sécrétion tubulaire des protéines ;

- Ensuite et surtout, que les glomérules optiquement normaux le soient aussi en microscopie électronique. Certains auteurs (ZOLLINGER) décrivent, en microscopie optique, des images de "glomérulo-néphrose", mais cet aspect un peu accentué des limites du glomérule ne peut être qu'une impression toute subjective. Nous n'avons retrouvé qu'une seule étude au microscope électronique (CONSTANZA) et ceci dans un cas très particulier, un syndrome de Fanconi (5 cas associés à une maladie de Kahler). CONSTANZA y décrit un épaississement de la basale et la fusion des pieds des podocytes, que certains considèrent d'ailleurs comme lié au gonflement cytoplasmique accompagnant le stockage des protéines du filtrat glomérulaire. On ne peut donc en tirer aucun argument.

D'autre part, il est à remarquer que des moutardes azotées sont aussi prescrites au cours des néphroses lipoïdiques, où leur efficacité est attribuée habituellement à l'effet immunosuppresseur (mais leur mécanisme d'action reste incertain), ce qui ne simplifie pas le problème.

Les travaux d'ARMSTRONG viennent aussi semer le doute en soulevant les points suivants. A l'étude du flux plasmatique rénal, de la filtration glomérulaire,

laire, de la clearance du PAH dans quinze cas de myélome, il constate :

- qu'il n'y a pas de corrélation entre protéinurie et atteinte rénale (ce qui est d'ailleurs confirmé par SOLOMON et beaucoup d'autres) ;

- qu'en général, la filtration glomérulaire est plus basse que le T_m PAH ;

- que la filtration glomérulaire est plus atteinte que le T_m Diorast, contrairement à ce qui se produit dans le syndrome du "néphron inférieur" chez les chiens préparés par la technique de CORCORAN et PAGE (déshydratation et acidose + injection intraveineuse d'hémoglobines ou de myoglobines).

Il propose l'étude de l'injection de protéines de Bence Jones chez des chiens préparés par cette technique, idée judicieuse qui ne semble pas avoir été mise en pratique, à notre connaissance.

Cependant, il existe depuis très longtemps de nombreux arguments en faveur de l'atteinte tubulaire initiale, et REES et WAUGH n'en restent pas là.

CIRCONSTANCES DE SURVENUE

Examinons d'abord les circonstances de survenue des insuffisances rénales aiguës.

Sur les 21 cas colligés par REES et WAUGH, la déshydratation semble être un facteur quasi constant. Tous les auteurs sont d'accord sur ce point. Lorsqu'elle n'est pas provoquée par des déperditions digestives importantes, elle peut être rapportée à une hyperpyrexie. Les infections, surtout respiratoires, répétées à quelques mois d'intervalle, sont souvent retrouvées, comme dans le cas de Madame VIL...

Point n'est besoin d'une hypovolémie importante pour entraîner une ischémie rénale, et celle-ci n'est pas proportionnelle à la chute de la T.A. périphérique.

Nous devons discuter ici du rôle de l'urographie comme facteur déclenchant, et nous verrons qu'il vient à l'appui du facteur déshydratation.

Tous les traités mentionnent, en effet, l'urographie comme facteur déclenchant et déclarent tout net qu'elle est à proscrire chez les myélomateux. Il semble cependant que ce soit un examen de pratique courante, non seulement comme investigation étiologique d'une protéinurie, mais aussi chez des myélomateux avérés (comme ce malade de BROWN et BATTLE, déjà vu, qui a subi deux urographies).

MORGAN et HAMMACK, à eux seuls, rapportent, en 1966, 123 cas où ils n'ont relevé aucun accident, 6 augmentations discrètes de l'azotémie (mais aussi quelques baisses !), 2 altérations de la fonction rénale mais sans aucune preuve de causalité avec l'urographie.

Forts de ces résultats, ils reprennent les 4 cas d'insuffisance rénale aiguë rapportés par BROWN et BATTLE, sur 39 urographies pratiquées chez des myélomateux et dont nous avons déjà vu les deux cas considérés comme des "survies".

- Dans le premier cas, ils constatent une chute de l'azotémie après l'urographie et la survenue du décès trois semaines après une pyélographie rétrograde suivie d'infection.

- Dans le deuxième cas, l'azotémie est élevée après l'urographie, mais on ne connaît pas son taux avant l'examen, et le décès quinze jours plus tard est dû à une pneumonie.

- Chez le troisième malade, l'azotémie déjà élevée s'élève encore après deux urographies, mais pas d'oligurie, chute au taux antérieur sans traitement ; décès deux mois plus tard, de cause inconnue ; pas d'autopsie.

- Le quatrième malade ne voit pas son azoté-

mie bouger et meurt après une pyélographie rétrograde compliquée de septicémie à *Pseudomonas*.

Il semble donc, pour eux, que les facteurs à incriminer sont plutôt l'infection et la déshydratation et non pas l'injection du produit de contraste.

De nombreux auteurs ont étudié la question sous d'autres aspects et ont constaté :

- l'absence de précipitation des protéines in vitro, par plusieurs types de produits iodés de contraste dans les conditions de pH et de concentration habituelles (LASSER et coll.) ;

- l'absence de changements du pH urinaire après urographie (PERILLIE et CONN) ;

- l'absence de modifications des liaisons électrophorétiques par addition du produit de contraste, pas plus qu'à l'autoradiographie à l'I¹³¹ (ROSENBAUM et REICH) ;

- le ralentissement important de la micro-circulation par vaso-constriction et agrégation des hématies après injection de substances de contraste dans une veine de la jonction sclérale (SOBIN).

Tous concluent donc à un trouble hémodynamique à l'origine de l'atteinte rénale, la baisse du flux plasmatique rénal entraînant une baisse de la diurèse et des conditions optima à la précipitation des protéines de Bence Jones ; ils mettent ainsi en cause l'état d'oligurie fonctionnelle souvent imposée avant urographie, aggravée par la compression abdominale qui modifie de façon sensible les conditions circulatoires du rein.

MORGAN et HAMMACK concluent d'ailleurs que les nouvelles techniques d'urographie en perfusion continue, ne nécessitant pas la classique restriction hydrique préalable, rendent le problème caduc. Cependant, SCHENKER, qui a employé cette technique chez des mala-

des ayant une azotémie à 1,10 g o/oo, n'a pas osé l'utiliser chez le myélomateux, pas plus que d'autres auteurs employant cette technique, pas plus que nous, d'ailleurs, faute d'indication ; mais cette éventualité serait défendable si la nécessité d'une urographie se présentait chez un sujet atteint de maladie de Kahler.

Au total, il semble donc indiscutable que la déshydratation entraîne, par la baisse de la diurèse, la concentration des urines, l'acidification, le ralentissement de l'écoulement et la précipitation intratubulaire de la protéine (REES et WAUGH).

SCHEMA PATHOGENIQUE

On sait, en effet, que les conditions optimales de précipitation de la protéine de Bence Jones se situent entre pH 4,5 et pH 6.

D'autre part, une force ionique appréciable (entraînée par la concentration saline) et une concentration protéique élevée renforcent cette précipitation.

Or, ces deux conditions d'acidité et de concentration, connues de longue date et expliquant d'ailleurs les difficultés de mise en évidence de la thermosolubilité de la protéine de Bence Jones, se produisent au niveau du tubule distal.

N'est pas non plus exclu le rôle d'un "facteur X" décrit par OLIVER, substance non dialysable présente dans le tube distal et qui favoriserait la coagulation des protéines.

Enfin, la traversée du tube proximal se fait normalement en quelques secondes, alors que le tube distal est traversé en une trentaine de secondes.

Le fait que la recherche de la protéinurie

avant les accidents aigus ne soit pas constamment positive doit cependant s'expliquer. Beaucoup d'auteurs, estimant que la présence de bouchons protéiques est synonyme de protéinurie de Bence Jones, nient son absence dans certains cas, mettant en cause une technique incorrecte..., mais le fait clinique reste là.

De plus, si la protéinurie diminue souvent au décours des accidents rénaux aigus, ce qu'on explique par la défaillance de la fonction excrétrice, il faut noter cependant qu'elle est aussi parfois retrouvée seulement après l'accident ou s'y trouve très fortement augmentée, comme dans l'observation de WARTER et coll. que nous avons rapportée.

Ceci suggère, à notre avis, plus qu'un facteur mécanique de la précipitation, plutôt une dépression de la fonction de réabsorption tubulaire consécutive à l'ischémie.

Les images d'arthrocytose et les images encore plus caractéristiques observées au cours du syndrome de Fanconi associé à certains myélomes (cristaux protéiques dans les cellules épithéliales du tube proximal) affirment suffisamment la réalité de cette réabsorption.

Si l'on admet, en effet, que les protéines urinaires sont aisément filtrées par les glomérules et trouvent les conditions optimales de précipitation au niveau du tubule distal, faut-il encore expliquer leur présence à ce niveau par l'insuffisance de la fonction de réabsorption tubulaire.

À l'appui, deux faits indirects :

1)- TRAEGER, dans son analyse des protéinuries tubulaires, signale la présence, à l'étude de la filtration sur gel de Sephadex G200, de protéines de faible poids moléculaire (30 - 50.000), spécifiques de l'atteinte tubulaire et proches des chaînes légères des immunoglobulines. Il admet cet aspect

comme caractéristique d'une atteinte tubulo-intersti-tielle.

2)- Nous avons mis en parallèle les lésions anatomiques et les hypothèses pathogéniques les plus couramment admises dans les néphropathies tubulaires aiguës anuriques et les accidents rénaux aigus du myélome.

Nous voyons ainsi :

- que, macroscopiquement, dans les deux cas, les reins sont augmentés de volume, à capsules non adhérentes, pâles à la coupe ;

- que, microscopiquement :

- . les glomérules sont sensiblement nor-maux, en règle, dans les deux cas ;

- . les lésions dominent au niveau des tubules : les lésions cellulaires allant de la dégé-nérescence granuleuse à la nécrose totale de l'épi-thélium, leur lumière souvent élargie contient de nombreux débris cellulaires, graisseux et hémoglobi-niques dans un cas, des bouchons protéiques dans l'autre ;

- . le tissu interstitiel est souvent lésé, siège d'un infiltrat inflammatoire dans les deux cas, d'un oedème dans un cas, d'une sclérose lâche "oedé-mateuse" dans l'autre ;

- que le tubulorhexis décrit par OLIVER, sem-blant être la conséquence directe de l'ischémie réna-le dans les tubulo-néphrites aiguës anuriques (basale rompue, tube interrompu, cristaux en irruption dans le tissu interstitiel), ressemble fort aux lésions du rein myélomateux ;

- que l'accord semble se faire actuellement autour d'un trouble de la circulation intra-rénale consécutif à l'ischémie, comme cause essentielle des néphropathies tubulaires aiguës. L'anurie est consé-cutive à l'arrêt de la fonction glomérulaire, due,

d'une part à une diminution du flux plasmatique rénal, d'autre part aux lésions tubulaires (nécrose et obstruction) et interstitielles (oedème), s'opposant à la progression de l'ultrafiltrat. Cela semble bien correspondre, quoique à une moindre intensité, à ce qui se passe dans les accidents rénaux aigus du lyélome, et nous proposerons, dans ce cas, le schéma pathogénique suivant :

a)- Restriction hydrique, pertes importantes, compression abdominale entraînent hypovolémie et chute du flux plasmatique rénal, d'où ischémie rénale et diminution de la filtration glomérulaire.

b)- L'ischémie rénale entraîne des lésions tubulo-interstitielles qui ont pour conséquence :

- d'une part, l'absence de réabsorption tubulaire des protéines ;

- d'autre part, un ralentissement de la progression de l'ultrafiltrat qui entraîne la précipitation des protéines dans le néphron terminal et une dépression supplémentaire de la filtration glomérulaire.

Le rein myélomateux nous apparaît donc, à l'origine, comme un rein normal, mais qui doit fournir un travail exceptionnellement intense, dans certains cas, pour filtrer et réabsorber de grandes quantités de protéines de faible poids moléculaire et de conditions de stabilité précaires.

Ce travail nécessite donc des conditions physiologiques parfaites, voire supraphysiologiques, et rend le rein myélomateux très sensible à l'ischémie.

Une diurèse abondante est, en effet, nécessaire pour maintenir une vitesse de traversée correcte du tubule, une concentration saline et protidique faible, un pH le moins acide possible.

Que la diurèse diminue, les urines se concentrent et s'acidifient, et on entre dans un cercle

vicieux, d'autant plus facilement que les protéines de faible poids moléculaire sont synthétisées en quantités plus importantes et catabolisées en quantités plus faibles.

Nous ne nions certes pas les autres causes d'atteinte rénale au cours du myélome, mais elles apparaissent plus rares et en tout cas jamais en cause dans les insuffisances aiguës ; elles ont aussi leur traitement.

Citons-les rapidement :

- L'hypercalcémie : contrôlable par la corticothérapie (la néphrocalcinose est d'ailleurs toujours peu importante, malgré la fréquence de l'hypercalcémie, d'ailleurs majorée dans ses chiffres du fait de l'hyperprotidémie).

- La précipitation uratique : qui obéit à l'hydratation et l'alcalinisation.

- L'infiltration tumorale (théoriquement, obéissant de la même façon que ses autres localisations à la chimiothérapie.

- L'anémie, cause fréquente à ne pas négliger, difficile à réparer, nécessitant des transfusions répétées.

- La pyélonéphrite, qui relève des antibiotiques, due au déficit immunitaire.

- L'exceptionnelle hyperviscosité sanguine.

- Le syndrome de Fanconi, l'acidose tubulaire, le diabète insipide, exceptionnelles "tubulopathies" : il n'est pas exclu qu'ils obéissent à ce traitement prophylactique que nous allons voir, et qu'il serait intéressant d'y tenter.

- Reste enfin la paramyloïdose glomérulaire qui représente 2 % des cas environ et qui contre-

indique toute thérapeutique à ce jour.

Existe-t-il des insuffisances rénales aiguës au cours des myélomes sans protéinurie de Bence Jones ? Ce problème reste encore à résoudre, surtout parce que la définition et la recherche de cette protéinurie sont sujettes à des aléas et des divergences : les uns ne retenant que la seule thermosolubilité ; les autres, à l'autre extrême, estimant qu'elle doit exister et qu'elle a été mal cherchée dans les observations qui mentionnent des cylindres protéiques, l'évaluation de l'abondance de ces derniers étant elle-même subjective.

o o

DÉDUCTIONS THÉRAPEUTIQUES *****

Les déductions thérapeutiques qui en découlent et les résultats obtenus sont un argument de plus en faveur de cette hypothèse.

A la lecture des observations citées, on voit qu'il est des cas où la simple équilibration des entrées et sorties d'eau, le régime hypoprotidique et hypopotassique et le maintien de l'équilibre acido-basique suffisent.

Mais en règle, la situation est bien plus pressante ici que dans les néphropathies tubulo-interstitielles aiguës habituelles où le facteur d'obstruction est toujours modéré et le malade d'habitude soustrait aux causes de son atteinte rénale.

Un traitement actif par épuration extra-rénale est donc de mise, dans tous les cas d'insuffisance rénale aiguë au cours du myélome. La dialyse péritonéale, facile à mettre en oeuvre dans tous les services de médecine générale, semble la meilleure solution. Il faut, en effet, intervenir rapidement

et avant même de chercher à préciser le diagnostic dans tous les cas d'insuffisance rénale aiguë d'étiologie mystérieuse et d'apparition inopinée ; dans bon nombre d'observations, les malades décédés étaient "en préparation" à une séance d'épuration, et les services spécialisés sont en général très fermés à des malades de cet âge et porteurs d'une maladie d'aussi fâcheuse réputation.

Maintenue plusieurs jours, la dialyse permet d'attendre la régression des lésions rénales, en même temps qu'est stoppée la précipitation protéique ; elle permet, de plus, d'épurer des quantités assez importantes de protéines de Bence Jones : nous avons vu que, dans le cas de Madame VIL..., cette épuration représentait 10 à 15 g de protéines de Bence Jones par jour, ce qui n'est pas négligeable. Si la menace était plus sévère, d'autres procédés de blasmanphérèse, plus efficaces, devraient être mis en oeuvre et nous étions prêts à les employer chez Madame VIL...

Si la formation de bouchons protéiques était l'unique facteur, mécanique, de l'atteinte rénale, on conçoit que celle-ci ne céderait pas aussi facilement. Mais elle reste néanmoins un facteur essentiel, qu'il faut éviter à tout prix par un traitement prophylactique correct.

PROPHYLAXIE DE L'INSUFFISANCE RENALE AIGUË ET DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

Le but du traitement prophylactique est, en fait, double : favoriser la réabsorption tubulaire des protéines, et, lorsque leur seuil est atteint, éviter leur précipitation et permettre leur élimination. De plus, les résultats obtenus dans l'observation de BRYAN et HEALY permettent d'espérer solubiliser les précipités de protéines déjà formés.

Le facteur essentiel est donc l'hydratation.

Pour REES et WAUGH, l'absorption de 3 litres de liquide par jour permet de prévenir l'urémie, 3 à 6 litres par jour permettant de faire régresser l'insuffisance rénale chronique chez des malades présentant une protéinurie à 4+.

L'alcalinisation des urines par la prise d'alcalins (bicarbonates) et d'acétazolamide favorise cette action, mais ne saurait en tout cas suffire à elle seule ; la prise d'acétazolamide peut même être dangereuse, si on n'est pas certain de la prise concomitante de grandes quantités de liquides ; de plus, certains malades présentent encore une précipitation protéique à des pH urinaires supérieurs à 7,5.

Il faut surtout éviter la formation d'urines concentrées et acides nocturnes en donnant éventuellement l'acétazolamide au coucher et en recommandant surtout l'absorption nocturne de liquides abondants.

Ce traitement, qui est le même que celui de la lithiase urique ou de la cystinurie héréditaire, ne connaît qu'une contre-indication provisoire : l'existence d'une hypercalcémie sévère où il faut éviter l'alcalinisation jusqu'au contrôle de ce trouble par la chimiothérapie ou la corticothérapie ; l'hydratation est seule de mise ici.

En fait, nous nous devons de faire ici une réserve quant à l'emploi de l'alcalinisation. Nous y avons renoncé chez Madame VIL..., estimant que le risque infectieux d'une alcalinisation au long cours y était encore plus élevé que chez les sujets normaux. Aux infections respiratoires habituelles, on ajouterait ainsi les infections urinaires, autrement plus résistantes aux antibiotiques, de maniement d'ailleurs délicat chez les insuffisants rénaux.

On peut donc espérer qu'en favorisant la fonction de filtration - réabsorption - excrétion protéique du rein du myélomateux, on parviendra à le maintenir à l'abri, tant de l'insuffisance rénale chronique que des accidents d'insuffisance rénale aiguë, la

chimiothérapie permettant d'ailleurs la réduction de la synthèse des chaînes légères.

Si l'on admet, à la lumière des examens anatomiques, que cette "tubulopathie myélomateuse" est de loin la plus fréquente des lésions rénales de la maladie de Kahler, on voit l'importance que revêt l'hydratation chez ces malades.

Même si ce schéma est exagérément optimiste, il présente néanmoins l'intérêt d'aboutir à des méthodes thérapeutiques très simples, méritant d'être mises en oeuvre dans tous les cas.

Malheureusement, la constatation d'une azotémie à 1 g o/oo est souvent un argument à l'abandon thérapeutique, chez des malades âgés ; faute grave.

La connaissance même du diagnostic du myélome ne nous paraît pas non plus, sur ce plan, d'un gros avantage pour le malade, venant renforcer l'esprit d'abandon.

Il est évident que la réputation d'incurabilité d'une maladie est basée autant sur la méconnaissance de gestes de thérapeutique symptomatique simples que sur l'inefficacité de son traitement étiologique.

Le traitement du myélome par les alkylants fournit actuellement des résultats appréciables de survies confortables, dans bon nombre de cas. Il serait regrettable que l'estimation de ces survies soit entachée d'une erreur, peut-être bien facile à éviter.

CONCLUSIONS

- Nous avons rapporté une observation d'un fait clinique rare : une insuffisance rénale aiguë spontanée, venant révéler une maladie de Kahler ;

ayant une évolution encore plus rare : la guérison après dialyse péritonéale et le maintien de ce résultat par un traitement prophylactique simple, durant plus de dix mois à ce jour, chez une malade ayant repris une vie normale et ne présentant aucun trouble.

- Nous avons regroupé ensuite les observations d'un tel accident, ayant eu une telle évolution, afin d'en tirer des déductions pathogéniques et thérapeutiques.

- Il nous a semblé alors que l'insuffisance rénale aiguë au cours du myélome n'était qu'un aspect caricatural de l'insuffisance rénale chronique habituelle, relevant d'un même mécanisme et aboutissant à des lésions anatomiques comparables.

- Nous pensons que cette "tubulopathie kahlérienne" peut être évitée par une mesure simple : l'hydratation abondante, visant à maintenir une diurèse correcte, et qu'on peut espérer ainsi augmenter la durée de survie des myélomateux.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,
J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,
G. BROUET

Le Président
de la thèse,
H. PEQUIGNOT

BIBLIOGRAPHIE

- 1- ADDIS T. - Glomerulonephritis.- The Mac Millan Company, edit., New-York, 1948.
- 2- ALLEN A.C. - The Kidney : Medical and Surgical Disease (p. 277).- Grune and Stratton, edit., New-York, 1951.
- 3- ARMSTRONG J.B. - A study of renal function in patients with multiple myeloma.- Am. J. Med. Sc., 1950, 219, 488.
- 4- BANKMAN H.N., WATCHI J.M. - Anuries spontanées dans le myélome multiple.- Presse Méd., 29 Déc. 1963, 71, N° 55, 2735, 2736.
- 5- BARTELS E.D., BRUN G.C., GAMMELTOFT A., GJORUP P. A.- Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis.- Acta Med. Scand., 1954, 150, 4, 297-302.
- 6- BERNARD A., DUBARRY J.J., LEGER H., MESNIER F., MURET G., REGNIER M.- Myélome plasmocytaire à forme rénale et splénique (rupture spontanée de la rate).- J. Méd. Bordeaux, 1959, 136, 486.
- 7- BOUISSOU M., FAMILIADES J., FABRE J.- Néphropathies kahlériennes.- Bordeaux Chir., Juillet 1963, N° 3, 135.

- 8- BROWN M., BATTLE J.O.- The effect of urography on renal function in patients with multiple myeloma.- Canada M. A. J., 1964, 91, 786.
- 9- BRUDIGAM B., MOELER J.- A typical plasmocytoma with severe hypersensitivity reaction to perabodil.- Klin. Wschr., 15 Mars 1957, 35, 280-284.
- 10- BRYAN C.W., HEALY H.B.- Acute renal failure in multiple myeloma.- Am. J. Med., Jan. 1968, 44, N° 1, 128-133.
- 11- BOULET P. et coll.- Ponction-biopsie rénale au cours de la maladie de Kahler.- J. Urol. Néphrol. 1962, 68.
- 12- CAUCHIE C.H., KENIS Y., POTVLIEGE P., SMULDERS J., GOMPEL Cl., LAMBERT P.P. - Les manifestations rénales du myélome.- J. Urol. Néphrol., 1962, 68, 41.
- 13- CONSTANZA D.J., SMOLLER M.- Multiple myeloma with the Fanconi syndrom.- Amer. J. Med. 1963, 34, 125.
- 14- CORNELIS L.L. et coll.- Insuffisance rénale aiguë par myélome multiple.- Acta Clin. Belg. 1964, 19, N° 6, 437-446.
- 15- DE SEZE S., GAUTHIER-VILLARS, DE BRUX J.- Etude histo-pathologique des lésions rénales dans un cas de myélome multiple.- Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1947, 63, 726.
- 16- ENGLE R.L. Jr., WALLIS L.A.- Multiple myeloma and the adult Fanconi syndrom.- Am. J. Med., 1957, 22, 1, 5-12.

- 17- FIGDOR P.P., TODOROFF K.- Insuffisance rénale aiguë des dysglobulinémies.- Urologia International., 1967, 22, 5, 390-396.
- 18- FIGDOR P.P., TODOROFF K.- Insuffisance rénale aiguë dans le myélome.- Zschr. Urol., Janv. 1966, 59, N° 1, 27-30.
- 19- FUNCK-BRENTANO J.-L. - Le rein myélomateux.- Revue Prat., 1959, 9, 1765.
- 20- GILBERT-DREYFUS et coll.- Calcifications massives des tubes urinifères dans un myélome multiple avec troubles rénaux et azotémie élevée.- Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1947, 63, 691-696.
- 21- GRAILLY R. de, WONE C., LEURET J.P. et coll.- A propos des formes urémiques et anuriques du myélome du rein ; les localisations aux reins des leucoses à plasmocytes.- J. Méd. Bordeaux, Août 1967, 144, N° 8, 1198-1201.
- 22- GREENWALD H.P., BRONFIN G.J., AUERBACH O.- Needle biopsy of Kidney ; report of 5 cases of multiple myeloma.- Am. J. Med., 1953, 15, 198.
- 23- GROSS M., MAC DONALD H., WATERHOUSE K.- Anuria after pyelography with meglumine diatrizoate (Renografin) in multiple myeloma.- Radiology, April 1968, 90, N° 4, 780-781.
- 24- HEALY J.K.- Acute oliguric renal failure associated with multiple myeloma.- Brit. Med. J. 1963, 1, 1126.
- 25- HOLMAN R.I., HILL C.- Complete anuria due to blockage of renal tubules by protein casts in a case of multiple myeloma.- Arch. Path.,

April 1939, 27, 748-752.

- 26- INNIS J., NEWALL J.- Myelomatosis.- Lancet,
1961, 1, 239.
- 27- KILLMANN S., GJORUP S., THAYSEN J.H.- Fatal acute
renal failure following intravenous pyelography
in cases of myelomatosis.- Acta Med. Scand.,
1957, 158, 43-46.
- 28- KOLFF W.J.- Symposium of diseases of Kidney :
acute renal failure.- Med. Clin. N. Amer.,
1955, 39, 1041.
- 29- LASSER E.C., LANG J.H. et coll.- Contrast medium
protein precipitate in myeloma after urography.
- J.A.M.A., 29 Nov. 1966, 198, N° 8, 945-947.
- 30- LAYANI F., ASHKINAZI A. et coll.- Un cas de myé-
lome multiple révélé par un syndrome d'urémie.-
Revue Rhumatol., Déc. 1947, 14, N° 12, 359-366.
- 31- LEUCUTIA T.- Multiple myeloma and intravenous
pyelography.- Am. J. Roentgenology, Jan. 1961,
85, N° 1, 187-189.
- 32- LOUBES - Anuries spontanées du myélome.- Thèse
Bordeaux, 19 Déc. 1966, N° 202.
- 33- MACALISTER C.L., ADDISON N.V.- Renal aspects of
myelomatosis.- Brit. J. Urol., 1961, 33, 141-
148.
- 34- MILNE M.D.- A case of plasma cell leukemia.-
Brit. Med. J., 1962, 1, 175.
- 35- MORGAN C. Jr., HAMMACK W.J.- Intravenous pyelo-
graphy in multiple myeloma.- New Engl. J. Med.,

14 July 1966, 275, N° 2, 77-79.

- 36- MYRRHE J.R., BRODWAL E.K., KNUTSEN S.B.- Acute renal failure following intravenous pyelography in myelomatosis.- Acta Med. Scand., 1956, 156, 263-266.
- 37- OLMER J., CASANOVA D., MURATORE R.- Dangers de l'urographie intraveineuse au cours du myélome multiple.- J. Urol. Néphrol., Janv.-Fév. 1962, 68, N° 1-2, 84-89.
- 38- PERILLIE P.E., CONN H.O.- Acute renal failure after intravenous pyelography in myeloma.- J.A.M.A., 30 Aug. 1958, 167, N° 18, 2186-2189.
- 39- PENE P., PELLEGRINO A. et coll.- Ponction-biopsie rénale au cours de la maladie de Kahler.- Bull. Méd. A.O.F., 1958, 3.
- 40- RAVAUULT P.P., RIFFAT G., VIALA J.J., JUVANON J.- Deux observations de maladie de Kahler à évolution azotémique sans protéinurie ni modifications de l'électrophorèse sérique.- Lyon Méd., 27 Sept. 1959, 202, 39, 495-502.
- 41- RAVAUULT P.P. et coll.- Néphrite azotémique du myélome multiple.- Lyon Méd., 12 Oct. 1947, 74, 41, 665-672.
- 42- REED C.S., HIRST E., NIXON P.F.- Arthritis and oliguria.- Med. J. Australia, 19 April 1964, 51, N° 16, 612-616.
- 43- REES E.D., WAUGH W.H.- Factors in renal failure in multiple myeloma.- Arch. Int. Med., 1965, 116, 400-405.
- 44- RICHET G., VACHON F.- Les comas chez les urémi-

ques.- Rev. Prat., Tome XVI, N° 28, 3793-3802.

- 45- ROSENBAUM E.H., REICH S.B.- Binding of radiographic contrast media to serum proteins demonstrated by immuno-electrophoresis and radioautography.- Radiology, March 1966, 86, 515-519.
- 46- SANCHEZ L.M., DOMZ C.A.- Renal patterns in myeloma.- Ann. Int. Med., 1960, 52, 44-54.
- 47- SCHEITLIN Von W., MARTZ G., BRUNNER U.- Arrêt de la fonction rénale après urographie intraveineuse dans le myélome multiple.- Schweiz. Med. Wschr., 23 Janv. 1960, N° 4, 84.
- 48- SCHENCKER B.- Drip infusion pyelography : indications and applications in urologic roentgen diagnosis.- Radiology, 1964, 83, 12-21.
- 49- SCHWARTZ W.B., HURWIT A., ETTINGER A.- Intravenous urography in the patient with renal insufficiency.- New-Engl. J. Med., 8 Aug. 1963, 269, 277-283.
- 50- SOBIN S.S.- Nature of adverse reaction to radiopaque agents.- J.A.M.A., 1959, 170, 1546.
- 51- SOLOMON A.- Bence Jones proteinemia.- Am. J. Med., 1963, 34, 125.
- 52- THIERS, REVOL - Les formes brightiques du myélome multiple.- Lyon Méd., 28 Févr. 1943, 169, N° 9, 157-164.
- 53- TRAEGER J. et coll.- Valeur séméiologique de l'analyse électrophorétique des protéines urinaires.- Marseille Méd., 1965, 102, N° 10, 793-802.

- 54- TRAEGER J. et coll.- La protéinurie des atteintes tubulaires rénales.- Path. Biol., 1966, 14, N° 1-2, 5-12.
- 55- VASSAR P.S., CULLING C.F.- Fluorescent amyloid staining of casts in myeloma nephrosis.- Arch. Path., 1962, 73, 59.
- 56- VIX V.A.- Intravenous pyelography in multiple myeloma : A review of 52 studies on 40 patients.- Radiology, Nov. 1966, 87, N° 5, 896-902.
- 57- WARTER J., MANTZ J.H., BATZENSCHLAGER A., MAURER M.- Anuries révélatrices d'une maladie de Kahler. - Strasbourg Méd., Juin 1960, 11, 6, 418-428.
- 58- WARTER J., METAIS P., MANTZ J.M.- Maladie de Kahler et paraprotéinurie.- Sem. Hôp. Paris, 4 Déc. 1958, 56, 2919-2929.
- 59- ZARECEANSKY - Les anuries de la maladie de Kahler. A propos de dix observations.- Mémoire Assist. étranger, 28 Octobre 1965.
-

